

ИММУННЫЙ ДИСТРЕСС И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ ГЕМОКОРРЕКЦИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ СЕПСИСЕ – НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ

Черний В. И., Земляной И. В.

Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького

В статье освещаются проблемы иммунного дистресса (ИД) при тяжелых хирургических инфекциях и сепсисе (ТХИиС) и оптимизации их лечения с использованием методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГК). В результате исследования были выделены 2 фазы иммунного дистресса – SIRS и CARS, различающиеся по цитокиновому профилю и маркерам активации конституционального звена иммунитета. Установлено, что факторами неблагоприятного прогноза сепсиса являются CARS-фаза иммунного дистресса и снижение экспрессии HLA-DR на мононуклеарах крови. Показано, что основной терапевтической мишенью ЭКГК при ТХИиС являются моноцитарно-макрофагальная система и цитокиновая регуляция иммунного ответа. Применяемые методы экстракорпоральной гемокоррекции (плазмаферез (ПА), экстракорпоральная антибиотикотерапия (ЭКАТ) и экстракорпоральная иммунотерапия (ЭИФТ)) демонстрируют высокую клиническую эффективность при проведении адекватного клинико-лабораторного мониторинга. Разработана оптимальная тактика применения экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе: применение ЭКАТ в стадию SIRS и/или ПА с заместительной в/в инфузией иммуноглобулинов в стадию CARS, т. е. при иммунопараличе.

Ключевые слова: иммунный дистресс, тяжелые хирургические инфекции и сепсис, экстракорпоральная гемокоррекция.

Заболеваемость сепсисом в последние годы растет приблизительно на 9% в год, а смертность продолжает оставаться высокой [1]. К настоящему времени предложено и апробировано довольно много вариантов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГК) при тяжелых хирургических инфекциях и сепсисе (ТХИиС) [2–9], однако их эффективность сильно варьирует, а авторские результаты по улучшению исходов ТХИиС не всегда воспроизводимы. Кроме того, большинство исследований посвящено роли ЭКГК в коррекции эндогенной интоксикации, в то время, как одним из ведущих компонентов патогенеза ТХИиС является иммунный дистресс (ИД). При этом под ИД понимается весь комплекс иммунных дисфункций при критическом состоянии, последовательно протекающий от «гипермедиатоза» и биологически неадекватной гиперактивации иммунных механизмов к анергии и неспособности иммунной системы локализовать и элиминировать антиген-агрессор (иммунопараличу) [6, 7]. Это демонстрирует необходимость в определении мишеней ЭКГК и стандартизации показаний к ее проведению при ТХИиС с позиций коррекции ИД.

Цель и задачи исследования: улучшить результаты интенсивной терапии ТХИиС путем коррекции ИД за счет включения в программу лечения оптимизированных методов ЭКГК.

Материалы и методы исследования

Обследовано 102 пациента в возрасте 12–78 лет (м – 57, ж – 45) с диагнозами «сепсис» и «тяжелый сепсис» по критериям International Sepsis Forum – Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee, из них подростков (<18 лет) – 34 пациента, 19–40 лет – 13 чел, 41–60 лет – 30 чел, > 60 лет – 25 чел.

В основную (О) группу вошли 59 пациентов, получавших, кроме базисной терапии, операции экстракорпоральной гемокоррекции, в одном из 3 вариантов:

– «низкообъемный» (20% ОЦП) плазмаферез (ПА) с добавлением, в качестве адъювантного метода, экстракорпоральной антибактериальной терапии (ЭКАТ) по методике Черний В. И. и соавт. [8] – 34 пациента;

– экстракорпоральная иммунофармакотерапия (ЭИФТ) с использованием препаратов тимических пептидов по модифицированной методике [9] или по авторской методике (патент № 17793) – 15 пациентов;

– ПА в объеме 1 расчетного ОЦП – 10 пациентов.

Группу сравнения (С) составили 43 пациента, сопоставимых по полу, возрасту, исходной нозологии и тяжести состояния, получавшие только базисную терапию.

Проводимые клинико-лабораторные обследова-

довання включали в себе, крім стандартного комплексу, лабораторну верифікацію наявності системного запального відповіді (кількісне визначення рівнів прокальцитоніну та С-реактивного білка), а також імунологічні дослідження – кількісне визначення сировоточних рівнів TNF-а, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, рівня експресії HLA-DR, CD 4, CD8, CD 14, CD 22, визначення рівнів імуноглобулінів IgG та IgM, загальної активності комплексу (С), вимірювання активності нейтрофілів (Нф) в НСТ-тесті.

Контроль – 20 здорових дорослих доброволь-

ців та 20 практично здорових підлітків.

Статистичний аналіз результатів проводився з допомогою параметричних та непараметричних тестів в пакеті «MedStat», математичні моделі створювалися Statistica Neural Networks 4.0 [10–12].

Результати дослідження та їх обговорення

Показники конституційного імунітету та цитокінового профілю на момент включення в дослідження представлені в таблицях 1 та 2.

Достовірних відмінностей між основною та

Таблиця 1

Показники цитокінового профілю досліджуваних хворих на момент включення в дослідження

Показник	контроль (n=40)	Основна група (n=59)	Група порівняння (n=43)	Рівень значимості відмінностей, між основною та групою порівняння, р
TNF-α, пг/мл	2,76±1,87	471±37,5*	471±46,3*	0,83
ІЛ-1, пг/мл	8,52±2,50	412±28,4*	368±33,6*	0,4
ІЛ-6, пг/мл	2,69±1,53	609,2±37,1*	602,1±54,6*	0,32
ІЛ-4, пг/мл	2,34±1,45	54±4,9*	44,3±4,9*	0,46
ІЛ-10, пг/мл	12,94±3,49	54,2±13,2*	47,4±13,0*	0,63

Примітка *розбіжність між основною та групою порівняння достовірно, p<0,05

Таблиця 2

Показники конституційного імунітету досліджуваних хворих на момент включення в дослідження

Показник	контроль (n=40)	Основна група (n=59)	Група порівняння (n=43)	Рівень значимості відмінностей, між основною та групою порівняння, р
рівень лейкоцитів, г/л	5,7±1,54	10,6±1,0*	9,8±1,6*	0,91
незрілі нейтрофіли, %	0	0±0,21*	0±0,06*	0,003
еозинофіли, %	2,4±0,91	0±0,8*	1±1,5	0,38
паличкоядерні нейтрофіли, %	5,2±1,17	8±1,8*	7±0,7*	0,22
сегментоядерні нейтрофіли, %	62,1±5,63	71±2,3*	70±2,4*	0,27
лімфоцити, %	30,7±6,28	10±1,1*	13±1,7*	0,15
моноцити, %	4,4±1,36	5±0,7*	4±1,1*	0,48
моноцити, г/л	0,25±0,01	0,47±0,10*	0,48±0,15*	0,99
незрілі нейтрофіли, г/л	0	0,85±0,29*	0,85±0,24*	0,33
ЯІ	0,07±0,01	0,12±0,10*	0,11±0,01*	0,34
ЛІІ	1,2±0,40	3,91±0,67	2,56±0,63*	0,06
лімфоцити, г/л	1,75±0,25	1,34±0,11*	1±0,16*	0,05
HLA-DR, %	24,96±3,99	24±1,5	24±1,9	0,75
CD14, %	18,63±1,41	19±0,8	20±1,0*	0,81
НСТ-тест, усл. од.	15,17±2,79	27±1,6*	27±1,9*	0,65
комплекс (заг.), г/л	1,55±0,40	1,4±0,11	1,3±0,14*	0,74

Примітка: *розбіжність між основною та групою порівняння достовірно, p<0,05

группой сравнения по исследованным показателям на момент включения в исследование выявлено не было.

Обращает на себя внимание, что, несмотря на существенное повышение уровней как про-, так и противовоспалительных цитокинов, выявленные изменения отличались разнонаправленностью, и не укладывались в какую-либо одну форму реагирования иммунной системы на фактор-агрессор. Аналогична ситуация и с показателями конституционального иммунитета – наблюдалась вариабельность показателей от снижения ниже контроля, что расценивалось нами как проявление неспецифической иммунодепрессии, так и гиперэргические формы реагирования с повышением экспрессии основных маркеров активации СФМ в 1,3–1,6 раза выше контрольных значений.

Полученные результаты исследования цитокинового профиля и показателей адаптивного и конституционального иммунитета, характеризующиеся выраженной гетерогенностью и высокой дисперсией, потребовали от нас иного методологического подхода, нежели рутинное сравнение анализируемых показателей с «нормой». Для интегральной оценки состояния конституционального и адаптивного иммунитета пациентов на первом этапе исследования в многомерном пространстве признаков был проведен кластерный анализ всех данных, выделено 2 фазы иммунного дистресса (ИД) - SIRS и CARS, различающиеся, прежде всего, по цитокиновому профилю и маркерам активации конституционального звена иммунитета (центры кластеров представлены в таблице 1).

Примечательно, что, несмотря на некоторые особенности регуляции конституционального иммунитета (высокая активность моноцитов/макрофагов, гиперпродукция провоспалительных цитокинов, инверсия соотношения ИЛ-4/ИЛ-10) у подростков, «в пределах» аналогичной стадии ИД иммунологические показатели подростков и взрослых различных возрастных

групп по большинству параметров существенно не различаются. Исключения составляют некоторые особенности цитокинового профиля в пределах одной стадии ИД, не искажающие общую картину SIRS и CARS. Это позволяет унифицировать терапевтическую тактику и интерпретацию результатов иммунологических тестов в различных возрастных группах в зависимости от стадии ИД.

Необходимость дифференцированного подхода к экстракорпоральной гемокоррекции демонстрируется также различным прогнозом исхода ТХИиС в различные фазы иммунного дистресса. Так, для выявления признаков, определяющих в наибольшей степени исход ТХИиС, была построена многофакторная прогностическая модель в зависимости от значения 32 факторных признаков, включающих клинические и иммунологические показатели. На выделенном наборе признаков была построена модель прогнозирования риска неблагоприятного исхода, которая имела вид уравнения регрессии:

$$Y = 0,76 * \text{Type} + 0,020 * X - 0,40 \quad (1),$$

где *Type* – фаза ИД, *X* – уровень экспрессии HLA-DR.

При $Y \geq 0,41$ прогнозируется неблагоприятный исход, в противном случае прогнозируется благоприятный исход. Вероятность неблагоприятного прогноза для больных в CARS-фазе выше, шансы неблагоприятного прогноза повышаются ($p < 0,001$) в 6,0 раз (95% доверительный интервал 2,4–14,7). Во второй модели прогнозировалось $Y=0$ в случае выживания пациента, $Y=1$ в случае летального исхода. Для проведения анализа была выбрана линейная модель классификации. После обучения модели, построенной на полном наборе факторных признаков и проведения отбора, определяющих риск неблагоприятного исхода признаков с использованием генетического алгоритма отбора, выделено 4 признака: уровень экспрессии HLA-DR ($\times 20$), уровень экс-

Таблица 3

Положения центров кластеров SIRS и CARS по показателям цитокинового профиля и конституционального иммунитета

Показатель	Центр кластера SIRS	Центр кластера CARS
TNF- α , пкг/мл	532,3	211,5
ИЛ-1, пкг/мл	610,8	279,9
ИЛ-6, пкг/мл	694,3	275,4
HLA-DR, %	37,5	17,6
CD14, %	23,4	12,2
НСТ-тест	29,1	8,4
CD22, %	21,4	9,5
ИЛ-4, пкг/мл	24,0	61,7
ИЛ-10, пкг/мл	46,0	186,4

прессии CD14 (x21), НСТ-тест (x22), уровень экспрессии CD22 (x23)

На выделенном наборе признаков построена нелинейная нейросетевая модель [10] прогнозирования риска летального исхода, архитектура модели приведена на рисунке 1.

После обучения модели была проведена оптимизация порога принятия-отвержения. Получено значение $Y_{crit} = 0,037$. В случае, когда в результате расчетов в рамках построенной модели значение $Y > 0,037$ прогнозируется неблагоприятный исход, в противном случае прогнозируется успешный исход. Чувствительность модели на обучающем множестве составила 92,3% (ДИ 69,7–100%), специфичность – 94,9% (ДИ 87,7–99,1%), на тестовом множестве чувствительность модели – 75,0% (ДИ 6,2–100%), специфичность – 100% (ДИ 88,8–100%). Чувствительность и специфичность модели на обучающем и тестовом множестве статистически значимо не различаются ($p=0,96$ и $p=0,84$, соответственно, при сравнении по критерию χ^2). При сравнении чувствительности и специфичности моделей, построенных на полном и сокращенном наборе признаков на обучающем и тестовом множествах статистически значимых отличий не выявлено ($p > 0,5$, при сравнении по критерию 2 во всех случаях), что указывает на значимость отобранных переменных для прогнозирования риска летального исхода.

Клинический смысл данных моделей состоит в том, что именно фаза иммунного дистресса и состояние конституционального иммунитета (активность моноцитарно/макрофагального звена и нейтрофильных гранулоцитов) играют решающую роль в исходе тяжелых хирургических инфекций и сепсиса, что доказывает целесообразность их коррекции. Зависимость исхода течения сепсиса от фазы иммунного дистресса (существенно более высокая летальность при иммунопараличе) подтверждают теоретические предположения о фазности течения сепсиса и существовании двух различных механизмов фор-

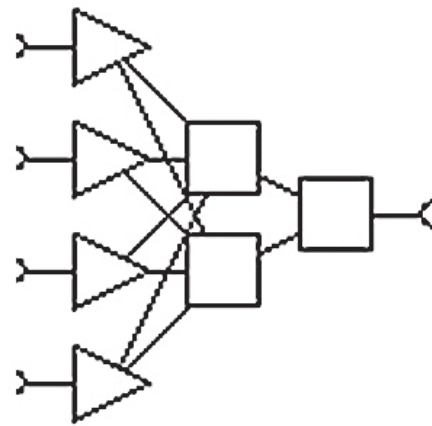


Рис. 1. Архитектура нейросетевой (типа многослойный перцептрон) модели прогнозирования риска летального исхода

мирования полиорганной недостаточности при сепсисе – «ранней» ПОН, потенциально курбельной, обусловленной иммуноопосредованными повреждениями эндотелия и тканей органов-мишеней, и «поздней», вызванной прямым повреждением органов бактериальными токсинами, прогностически более неблагоприятной и часто носящей необратимый характер.

SIRS-фаза иммунного дистресса была зарегистрирована у 28 пациентов группы сравнения и у 37 пациентов основной группы. Из них 29 больным был проведен низкообъемный плазмаферез с ЭКАТ, 4 – высокообъемный плазмаферез, 4 – ЭИФТ.

CARS-фаза иммунного дистресса наблюдалась у 15 пациентов группы сравнения и 22 пациентов основной группы. Из них у 11 пациентов проводилась ЭИФТ, у 5 – низкообъемный плазмаферез + ЭКАТ, у 6 – высокообъемный плазмаферез.

При SIRS-фазе иммунного дистресса на фоне проводимых ПА и ПА+ЭКАТ в основной группе наблюдалось снижение уровней как провоспалительных цитокинов, так и ИЛ-4, достоверно бо-

Таблица 4

Цитокиновый профиль на фоне ПА и ПА+ЭКАТ

Показатель	Группа сравнения (n=28)		ПА и ПА+ЭКАТ (n=33)	
	До Ме±m	После Ме±m	До Ме±m	После Ме±m
TNF-α, пкг/мл	625,3±34,7	408,7±20,6 #	612±34	199±12,1 *#
ИЛ-1, пкг/мл	452,4±40,2	384±47,4 #	499,7±34,6	257,2±24,9 *#
ИЛ-6, пкг/мл	776,1±38,9	468,3±42,9 #	764±25,8	254±20,4 *#
ИЛ-4, пкг/мл	27,2±5,7 (14,2–58,5)	38±2,7 (26,8–45,5)	27,2±5,3 (15,2–60)	26±1,9 (22–31,2)*#
ИЛ-10, пкг/мл	32,1±3,9	43,2±7,9#	36,2±4,5	119,2±19,1*#

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с методом лечения 0, $p < 0,05$

– различия статистически значимы в сравнении с показателями до лечения

лее значимое в группе больных, получавших ПА и ПА+ЭККАТ.

При этом достоверно повышалась сывороточная концентрация ИЛ-10, что нами расценивалось как тенденция к восстановлению равновесного баланса про- и противовоспалительных цитокинов. В то же время в группе сравнения не только сохранялся высокий уровень провоспалительных цитокинов, но и достоверно повышался уровень ИЛ-4, что сопровождалось резким, «лавинообразным» снижением соотношения моноциты/лимфоциты, снижением активности НСТ-теста, повышением ЛИИ, отсутствием адекватного нарастания экспрессии CD14. Указанные изменения в группе сравнения расценивались как тенденция к переходу иммунного дистресса в следующую, более прогностически неблагоприятную стадию – CARC.

В группе получавших ПА и ПА+ЭККАТ снижение уровней провоспалительных цитокинов сопровождалось достоверным повышением уровня экспрессии CD14 при нормализации респираторной активности полиморфноядерных лейкоцитов в НСТ-тесте и снижения ядерного индекса (ЯИ). Описанные изменения расценивались нами как признаки элиминации «сверхвысоких» концентраций антигена-агрессора и восстановления адекватной реакции конституционального имму-

нитета на антигенную нагрузку, с формированием биологически целесообразного цитокинового ответа при адекватной презентации антигена, т. е. – выходом из иммунного дистресса.

Достоверно повышался уровень В-лимфоцитов, которые, как известно, относятся к эффекторному звену иммунитета и при этом имеют ряд свойств, характерных для антигенпрезентирующих клеток.

На наш взгляд, ведущими механизмами действия ПА при SIRS-фазе иммунного дистресса являются элиминация бактериальных метаболитов-индукторов системного воспалительного ответа и чрезвычайно высоких концентраций провоспалительных цитокинов. Основной терапевтической мишенью при этом являются система конституционального иммунитета (при этом меняются как цитокиновая регуляция, так и иммунофенотипический профиль) и эффекторные клетки иммунной системы (главным образом – полиморфноядерные лейкоциты и В-лимфоциты).

Иммунологическая эффективность указанных методик в SIRS-фазе иммунного дистресса подтверждалась и оценкой результатов лечения по «конечным точкам» – летальности и балльной оценке исхода заболевания.

Летальность среди пациентов с SIRS-фазой

Таблица 5

Некоторые показатели иммунного статуса при проведении ПА и ПА+ЭККАТ

Показатель	Группа сравнения (n=28)		ПА и ПА+ЭККАТ (n=33)	
	До Ме±m	После Ме±m	До Ме±m	После Ме±m
моноциты, Г/л	0,58±0,21	0,51±0,16#	0,62±0,15	0,46±0,09#
ЯИ	0,11±0,02	0,11±0,02	0,12±0,06	0,09±0,02#
ЛИИ	2,18±0,85	3,15±0,64	5,05±0,99 *	2,53±0,76#
лимфоциты, Г/л	0,52±0,2	1,14±0,26	1,41±0,15 *	1,22±0,14
моноциты/лимфоциты	1,31±0,91	0,4±0,74 #	0,4±0,2	0,36±0,07#
HLA-DR, %	38±2	36,5±1,9	37±1,7	32±0,7
CD14, %	22,5±0,6	22±0,7	22±0,7	24±0,8 *
НСТ-тест	28±0,5	25±1,7 #	29±0,5	26±0,5#
CD22, %	22±0,8	21±0,5	22±0,7	29±0,9#

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с методом лечения 0, p<0,05
– различия статистически значимы в сравнении с показателями до лечения

Таблица 6

Распределение исходов заболевания в группе больных, получавших ПА и ПА+ЭККАТ при SIRS и в SIRS – подгруппе группы сравнения

Балл исхода	Группа сравнения (n=28), к-во (% ±m%)	ПА и ПА+ЭККАТ (n=33), к-во (% ±m%)
1	19 (67,8±8,8)	29 (87,8±5,7)
2	3 (10,7±6,6)	2 (6,1±4,2)
3	6 (21,4±7,5)	2 (6,1±4,2)

Примечание: *Различие является статистически значимым, p=0,048

в группе сравнения составила 21,4%, среди пациентов с SIRS-фазой, получавших ПА и ПА+ЭКАТ – 6,1 %.

Проведение ЭИФТ при SIRS-фазе иммунного дистресса не дало ни иммунологического, ни клинического эффекта.

В стадию CARS, напротив, наиболее эффективным оказалось проведение ЭИФТ, которая была проведена 11 пациентам.

У этих больных наблюдалась меньшая летальность и более благоприятные исходы заболевания по сравнению с пациентами группы сравнения (CARS-подгруппа)

Результаты клинического и иммунологического обследования этих пациентов приведены в таблице 8.

Наблюдалось увеличение продукции провоспалительных цитокинов, главным образом, TNF-а и ИЛ-6, в то время как в группе сравнения уровень этих цитокинов не имел тенденции

к повышению. Наиболее существенные изменения отмечены в количественных и иммунофенотипических характеристиках лимфоцитарного и моноцитарно-макрофагального звеньев. Регрессировали лимфоцито- и моноцитопения (в отличие от группы сравнения). Значимо повышался уровень экспрессии HLA-DR и CD22 (и в сравнении с контролем, и в сравнении с показателями до ЭИФТ), что показывает восстановление функций антигенпрезентирующих клеток. При этом увеличение доли CD22-позитивных клеток (В-лимфоцитов) свидетельствует также, по крайней мере, о сохранении антителогенеза. Достоверное повышение на фоне проводимой ЭИФТ экспрессии HLA-DR и CD14 моноцитарно периферической крови можно расценивать также как отмену феномена эндотоксикозной толерантности макрофагов (синоним – феномен «ослепления» макрофагов), являющегося одним из обязательных и ведущих компонентов

Таблица 7

Распределение баллов исхода заболевания у пациентов группы сравнения (CARS-подгруппа) и пациентов после ЭИФТ

Балл исхода	группа сравнения (n=15), к-во (%±m%)	ЭИФТ (n=11), к-во (%±m%)
1	4 (26,7±11,4)	8 (72,7±13,4)
2	5 (33,3±12,2)	2 (18,2±11,6)
3	6 (40,0±12,6)	1 (9,1±8,7)

Примечание: *Центральные тенденции отличаются на уровне значимости p=0,021

Таблица 8

Результаты клинического и иммунологического обследования пациентов

Показатель	Группа сравнения (n=15)		ЭИФТ (n=11)	
	Me±m	Me±m)	Me±m)	Me±m)
возраст	51±5,4 (46–67)		50±8 (27–60)	
TNF-а, пкг/мл	201,2±25,6	172,2±13,3	194,7±39,2	211,5±28*
ИЛ-1, пкг/мл	289±23,8	190,1±24,2 #	282±30,1	209,1±21,5#
ИЛ-6, пкг/мл	174±23,9	192,2±23,2	211,5±31,4	354±38,8 *
лейкоцитоз, Г/л	9,8±1,8	10,4±1,1	12,8±1,7	9±1,2#
моноциты, %	3±1,8	3±0,5	3±0,9	5±0,9*
моноциты, Г/л	0,26±0,11	0,32±0,07	0,3±0,06	0,48±0,16*
Лимфоциты, %	13±1,9	16±2,6	10±2,2	16±1,8#
HLA-DR, %	18±0,6	18±0,6	18±0,7	23±0,9*#
CD14, %	12±0,6	14±0,9 #	13±0,6	16±0,7 #
НСТ-тест	8±0,7	10±0,9 #	9±1,1	12±6,1 **
CD22, %	10±0,6	10±0,7	11±0,6	13±0,6 **
CD3, %	68±4	63±2,3	67±5,3	68±1,7 *
CD8, %	16±2,4	25±1,2	16±2,9	17±2,1 *
CD 4/8	1,82±0,27	1,04±0,1#	1,8±0,26	1,53±0,25*

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с методом лечения 0, p<0,05
– различия статистически значимы в сравнении с показателями до лечения

патогенеза розвитку иммунопараліча.

Обрачає на себе увагу здатність вказаної методики передотвратити прогресування депресії Т-клітинного ланки імунітету, що спостерігається при усугубленні иммунопараліча. Так, в групі порівняння в динаміці рівень Т-лімфоцитів (CD3) на 1 етапі становив $68 \pm 4\%$, на 2 етапі – $63 \pm 2,3\%$, рівень CD8 – $16 \pm 2,4\%$ і $25 \pm 1,2\%$, відповідно. При цьому співвідношення CD4/CD8, так званий імунорегуляторний індекс достовірно знизився з $1,82 \pm 0,27$ до $1,04 \pm 0,1$, що нами расценивалось як прогресування иммунопараліча і розвитку дисфункції такої відносно стійкої к імунному дистресу при сепсисі системи, як клітинний імунітет. В той же час, у пацієнтів, отримувалих ЕИФТ, не спостерігалось значимого зменшення показателів активності Т-клітинного імунітету, а співвідношення CD4/CD8 було достовірно вище, ніж в групі порівняння. Существенно підвищались також респіраторна активність нейтрофілів, що продемонструвало достовірно підвищення активності НСТ-тесту.

В той же час, проведення ПА при CARS давало більш скромний результат.

Некоторые иммунологические показатели до и после ПА приведены в таблице 9.

В цитокиновом профілі відзначалось достовірно зменшення сировоточних концентрацій провоспалительних цитокинів. Эти изменения, по-видимому, являются специфическими для метода и не зависят от стадии иммунного дистресса. Аналогичные тенденции прослеживаются и при применении низкообъемного ПА (однако в этом случае они не являлись статистически достоверными), и при применении различных вариантов ПА при SIRS (как было показано выше). Однако при иммунопаралічі эти изменения вряд ли можно считать полезными. Вместе с тем, наблюдались признаки активации конституционального и эффекторного звеньев імунітету. Достовірно підвищався рівень експресії CD14 (наблюдалась також недостовірна тенденція к підвищенню рівня HLA-DR), зростала ре-

спіраторна і мікробіцидна активність нейтрофілів по даним НСТ-тесту, збільшувалось кількість В-лімфоцитів (CD22).

Оптимальным, на наш взгляд, является заместительная терапия в/в Ig в дозе 1 г/кг непосредственно после окончания плазмафереза.

Оценка эффективности ПА в данной ситуации по конечным точкам (балльная оценка исхода заболевания и летальность) были затруднены рядом обстоятельств – малый объем выборки, исходная тяжесть состояния больных, высокий и крайне высокий индекс предрасполагающих состояний, наличие конкурентной причины смерти. Достовірных відмінностей між даною підгрупою і групою порівняння по «кінцевим точкам» не було отримано, однак фактична летальність в даній підгрупі (50%) оказалась всё же ниже, чем прогнозируемая с учетом индекса предрасполагающих состояний (66,7%).

Выводы

Все пациенты с тяжелыми хирургическими инфекциями и сепсисом по совокупности показателей, описывающих состояние конституционального и адаптивного імунітету, могут быть разделены на две группы – SIRS и CARS.

Отсутствие существенных возрастных различий в иммунологических характеристиках отдельно взятых SIRS и CARS фаз иммунного дистресса позволяет унифицировать терапевтическую тактику и интерпретацию результатов иммунологических тестов в различных возрастных группах в зависимости от стадии ИД.

Факторами неблагоприятного прогноза сепсиса (смерть или длительное (более 36 дней) течение заболевания с последующим ухудшением качества жизни) являются CARS-фаза иммунного дистресса и снижение экспресії HLA-DR на мононуклеарах крови.

Одной из основных терапевтических мишеней экстракорпоральной гемокоррекции при тяжелых хирургических инфекциях и сепсисе являются моноцитарно-макрофагальная система и цитокиновая регуляция иммунного ответа.

Таблица 9

Некоторые иммунологические показатели до и после ПА

Показатель	До ПА (n=6) Me±m	После ПА (n=6) Me±m
ИЛ-1, пкг/мл	301±33	159±22*
ИЛ-6, пкг/мл	307±24	187±23*
ИЛ-4, пкг/мл	60±14	49±7
ИЛ-10, пкг/мл	173±17	123±22
CD14, %	11,0±1,2	14,0±1,2*
НСТ-тест	7,5±1,4	9,0±1,8*
CD22, %	9,5±1,5	11,5±1,3*

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с показателями до лечения, $p < 0,05$

Применяемые методы экстракорпоральной гемокоррекции (ПА, ЭКАТ и ЭИФТ) демонстрируют высокую клиническую эффективность при тяжелой хирургической инфекции и сепсисе. При условии проведения адекватного клинико-лабораторного мониторинга их применение безопасно и не связано с риском развития фатальных осложнений. Включение методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплекс ИТ тяжелых хирургических инфекций и сепсиса позволяет улучшить результаты лечения, снизить летальность и улучшить качество жизни пациентов, перенесших данную патологию.

Основными механизмами действия ПА и ПА+ЭКАТ являются элиминация бактериальных метаболитов-индукторов системного вос-

палительного ответа и снижение чрезвычайно высоких концентраций провоспалительных цитокинов, а ЭИФТ – протезирование регуляторных функций клеток конституционального и адаптивного иммунитета по механизму каскадной активации с восстановлением способности АПК к презентации антигена и отменой эндотоксиновой толерантности макрофагов.

Целесообразно дифференцированное применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в зависимости от стадии иммунного дистресс-синдрома. Оптимальной тактикой является применение ЭКАТ в стадию SIRS и ЭИФТ и/или плазмафереза с заместительной инфузией в/в иммуноглобулинов при иммунопараличе, в стадию CARS.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sessler C. N., Perry J. C., Varney K. L. Management of severe sepsis and septic shock. // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2004. – № 5. – Р. 354–363.
2. Бирюкова Л. С., Пурло Н. В., Денисова Е. Н. и др. Применение постоянной высокообъемной гемодиализации у больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью. // *Анест. и реаниматол.* – 2005. – № 2. – С. 69–71.
3. Schmidt J., Mann S., Mohr V. D. Plasmapheresis combined with continuous venovenous hemofiltration in surgical patients with sepsis. // *Intensive. Care. Med.* – 2000. – № 5. – Р. 532–537.
4. Berlot G., Di Capua G., Nosella P. et al. Plasmapheresis in sepsis. // *Contrib. Nephrol.* – 2004. – V. 144. – Р. 387–394.
5. Гуревич К. Я., Беляков Н. А., Соколов А. А. Современные направления развития экстракорпоральной гемокоррекции. // *Эфферентная терапия.* – 2004. – № 3. – С. 26–36.
6. Гюльмамедов Ф. И., Нестеренко А. Н., Кухто А. П. и др. Імунний дистресс і інфекційні ускладнення при політравмі з ушкодженням кишечника // *Травма.* – 2003. – № 2. – С. 156–160.
7. А. Я. Кузнецов Хірургічний сепсис: проблема сьогодення та її перспективи // *Шпитальна хірургія.* – 2005. – № 4. – С. 6–11.
8. Черний В. И., Шраменко Е. К., Логвиненко Л. В. и др. Оценка эффективности экстракорпоральной антибиотикотерапии у больных с острыми гнойными воспалительными процессами // *Біль, знеболювання та інтенсивна терапія.* – 2007. – № 1(д). – С. 64–68.
9. Назаров И. П., Попов А. А., Протопопов Б. В., Кокоулина Ж. Н. Пути коррекции иммунной недостаточности на разных стадиях ожоговой болезни с целью профилактики и лечения сепсиса. // *Анест. и реаниматол.* – 1999. – № 1. – С. 63–68.
10. Казаков В. Н., Лях Ю. Е., Кутько И. И., Панченко О. А., Мануйлова А. М., Гурьянов В. Г. Теоретические и практические аспекты автоматизированной информационной системы "Депрессии" – Серия "Очерки биологической и медицинской информатики". – Донецк: из-во ДонГМУ, 2001. – 160 с.
11. Metz C. E., Kronman H. B. Statistical significance tests for binormal ROC curves. *J. Math. Psychol.*, – 1980. v. 22, p. 218–43.
12. Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н., Панченко О. А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. – Д.: Папакица Е. К., 2006. – 214 с.

ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНА ГЕМОКОРЕКЦІЯ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ СЕПСИСІ – НОВИЙ ПОГЛЯД НА СТАРУ ПРОБЛЕМУ

Черний В. І., Земляний І. В.

Донецький Національний медичний університет ім. М. Горького

У статті висвітлюються проблеми імунного дистреса (ІД) при важких хірургічних інфекціях і сепсисі (ВХІіС), та оптимізації їх лікування з використанням екстракорпоральної гемокорекції (ЕКГК). У результаті проведеного дослідження були виділені 2 фази ІД – SIRS і CARS, що розрізняються за цитокіновим профілем і маркерами активації конституціональної ланки імунітету. Встановлено, що чинниками несприятливого прогнозу сепсису є CARS-фаза імунного дистреса і зниження експресії HLA-DR на мононуклеарах крові. Показано, що основною терапевтичною мішенню ЕКГК при ВХІіС є моноцитарно-макрофагальна система і цитокінова регуляція імунної відповіді. Застосовані ме-

тоди екстракорпоральної гемокорекції (плазмаферез (ПА), екстракорпоральна антибіотикотерапія (ЕКАТ) і екстракорпоральна імунофармакотерапія (ЕІФТ)) демонструють високу клінічну ефективність при проведенні адекватного клініко-лабораторного моніторингу. Розроблена оптимальна тактика застосування екстракорпоральної гемокорекції при сепсисі: проведення ЕКАТ в стадію SIRS та ЕІФТ або ПА із замісною в/в інфузією імуноглобулінів в стадію CARS, тобто при імунопаралічу.

Ключові слова: імунний дистрес, важкі хірургічні інфекції і сепсис екстракорпоральна гемокорекція.

EXTRACORPORAL HAEMOCORRECTIONS AT A SURGICAL SEPSIS — A NEW LOOK TO THE OLD PROBLEM

Cherniy V. I., Zemlyanoy I. V.

Donetsk National medical university the name of M. Gorkiy

In the article light up the problems of immune distress at heavy surgical infections and sepsis, and also extracorporeal haemocorrections, as the most optimum variant of treatment. During the conducted research 2 phases of immune distress were selected – SIRS and CARS, differentiating on a cytokines type and markers of activating of innate immunity. It is set that the factors of unfavorable prognosis of sepsis are CARS phase immune distress and decline of expression of HLA-DR on mononucleares of blood. Taking into account, that the basic therapeutic target of extracorporeal haemocorrections at heavy surgical infections and sepsis are the monocyto-makrofages system and cytokine adjusting of immune answer, applied methods of extracorporeal haemocorrections (plasmapheresis, ECAT and EIFT) demonstrate high clinical efficiency during conducting of the adequate clinical and laboratory monitoring. We developed the most optimum tactic of application of extracorporeal haemocorrections at a sepsis: application of ECAT in the stage of SIRS and/or plasmapheresis with substitutinal intravinese infusine of immunoglobulines in the stage of CARS, at immunoparalise.

Keywords: immune distress, heavy surgical infections and sepsis, extracorporeal haemocorrections.